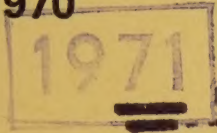


Pitié

ANNEE 1970



THESE

N^o

POUR LE

91

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gérard BATARD

Né le 22 août 1944 à LONGJUMEAU (Seine-et-Oise)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU RO-5-4556 DANS LE
TRAITEMENT DES DELIRES AIGUS ALCOOLIQUES

Président : Mr. L. MICHAUX, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gérard BATARD

Né le 22 août 1944 à LONGJUMEAU (Seine-et-Oise)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU RO-5-4556 DANS LE

TRAITEMENT DES DELIRES AIGUS ALCOOLIQUES

Président : Mr. L. MICHAUX, Professeur

FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

THESE

ANNEE 1870

DOCTORAT EN MEDICINE



A mon Père, à ma Mère.

En témoignage d'affection et de reconnaissance.

A ma Femme et sa patience qui fut d'une aide précieuse.

A mes Beaux-Parents.

A toute ma Famille.

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de thèse Monsieur le Professeur L. MICHAUX.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse

Nous-le prions d'accepter l'assurance de notre respectueuse gratitude.

A nos juges

A nos maîtres Monsieur le Professeur UHRY.

Nous vous devons notre fonction clinique et thérapeutique. Nous vous exprimons notre sincère reconnaissance.

Messieurs les docteurs CIRILLI et DE PRAINGY

Nous leur sommes reconnaissants de nous avoir confié la réalisation de cette thèse.

Nous les remercions vivement pour leur aide précieuse et leurs conseils.

Nous les prions d'accepter l'expression de notre respectueux attachement.

A mes Maîtres d'externat :

- Professeur UHRY
- Professeur SICARD
- Professeur LOEPER
- Professeur SORS
- Professeur LAFOURCADE
- Professeur CASTAIGNE
- Professeur GILBERT DREYFUS
- Professeur MERCADIER.

INTRODUCTION

Le traitement des accidents-aigus de l'alcoolisme a pris un essor considérable depuis une vingtaine d'années avec l'apparition de drogues sédatives et les méthodes de rééquilibrations hydrique, électrolytique, et vitaminique.

Les diverses thérapeutiques mises en œuvres ont connu des fortunes différentes mais il ressort jusqu'à maintenant que, si sur le plan somatique les résultats sont dans l'ensemble bons, il n'en est pas de même sur le plan mental.

En effet la mortalité par-alcoolisme aigu sur fond chronique a nettement régressé, la crise aiguë peut être notablement raccourcie. Enfin la facilité d'emploi d'un certain nombre de drogues en permet l'emploi par tous les praticiens et ainsi évite les crises graves.

Pourtant chaque thérapeutique-présente ses inconvénients et ses échecs propres. D'où la nécessité d'une recherche de produits nouveaux, de manipulation facile et plus fidèle.

Nous nous sommes adressés à une nouvelle benzodiazépine le RO 5, 45 - 56, ou Médazépam[‡], médicament des laboratoires ROCHE.

Certes, certains effets de ce médicament sont déjà-connus, pour avoir été expérimentés dans de nombreux pays et notamment en Allemagne, en particulier les effets tranquillisants myorelaxant, anti-convulsivants et anxiolytique sur de nombreuses affections psychiatriques. Nous nous efforcerons, pour notre part de mettre à-jour ses vertus vis-à-vis des urgences psychiatriques dues à l'alcoolisme, de montrer son efficacité par voie orale bien que ce mode d'administration paraisse curieux pour de tels malades.

[‡] Nom de spécialité - NOBRIUM en gélules de 5 et 10 mg.

Nous remercions les produits "Roche" SA d'avoir bien voulu nous fournir les comprimés nécessaires à notre expérimentation ainsi que les renseignements techniques.

PHARMACOLOGIE

I - FORMULE -

Le RO 5 - 45-56 est une substance cristalline orangée soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Il s'agit du 7 chloro - 2,3 - dihydro - 1 méthyl-5-phényl, 1 H, 1,4 benzodiazépine.

II - PHARMACOLOGIE

Les différents effets psychopharmacologiques de RO --5 = 45-56 observés sur l'homme ne peuvent naturellement pas être observés, ou seulement imparfaitement, chez l'animal. En revanche, on a pu, notamment par des études de comportement sur l'animal, découvrir des effets qui permettent de les différencier quantitativement et en partie qualitativement des effets d'autres médicaments psychiques.

1 - Effet relaxant sur les muscles: -

- sur la baguette à rotation lente RO 5 - 45-56 produit sur la souris un effet nettement plus fort que le chlórdiazépoxyde.

Sur les chats la relaxation musculaire commence à se faire remarquer pour RO-5 45-56 et le chlórdiazépoxyde à partir d'une dose de 2 mg./kg. per os. A des doses plus élevées apparaît de plus de la sédation et de l'ataxie.

2 - Effet anticonvulsivant:

La protection contre les crampes provoquées par l'administration de 6,7,8,9 tétrahydro-5-azépopétrazol -(pentétrazol) se manifeste pour 1,6 mg./kg. contre 8 mg. de chlórdiazépoxyde chez la souris. A noter que les résultats sont variables d'une souche à l'autre.

L'action prophylactique sur des électrochocs sur des souris, s'est révélée différente de celle des autres benzodiazépines.

	Electrochoc minimum	Electrochoc maximum
Ro 5 - 4.556	> 800	37
Chlordiazépoxyde	92	29
Nitrazépam	357	31
Diazépam	64	6
	en mg./kg.	

En revanche des électrochocs chez le chat n'ont pas été influencés par un traitement préliminaire de 20 mg./kg. de RO 5 - 4556 tandis que le chlordiazépoxyde était déjà actif à la dose de 10 mg./kg. pour une durée de 24 heures.

3 - Influence sur le comportement :

- le RO 5 4556 supprime chez les souris

les phénomènes de lutte provoqués par des excitations électriques, la dose de protection complète est de 40 mg./kg. per os et est égale à celle du chlordiazépoxyd

- la fréquence avec laquelle des rats entraînés essayaient d'éviter par des pressions tactiles la production de choc par le courant électrique a diminué avec la RO 5 4556

- des rats furent excités électriquement à intervalles réguliers, sans précaution, sur un sol grillagé, dans le cas où ils n'avaient pas repoussé l'excitation temporairement en appuyant sur une touche, on a pu enregistrer les effets suivants :

	ARD	SRI	TF
RO 5 4556	7,5	4,2	5,1
Chlordiazépoxyde	13,0	4,2	18,0
			mg./kg.

ARD. avoidance rate decrease: dose pour laquelle la fréquence d'utilisation des touches commence à diminuer.

SRI: (Shock rate increase): dose pour laquelle la fréquence de stimuli non empêchés commence à augmenter.

EF (escape failure) dose à laquelle les animaux, malgré l'excitation électrique, n'arrêtent pas cette dernière.

En conclusion dans ces essais le RO5 4556 s'avère plus actif que le chlordiazépoxyde et les doses pour lesquelles l'animal reçoit le plus de décharges électriques et les doses pour lesquelles il n'empêche plus du tout ces décharges sont très proches l'une de l'autre.

- Quand l'animal était averti, à chaque fois, de la décharge électrique par un son on s'est rendu compte également que le RO 5 4556 était plus actif que le chlordiazépoxyde, que la réaction à doses sensiblement égales, diminuait avec le signal d'avertissement et que le nombre des décharges électriques non empêchées augmentait.

- Au moyen d'une échelle d'estimation on a étudié l'action calmante de RO 5, 4556 sur des singes agressifs. Celle-ci se manifeste à partir de 5 mg./kg. per os au lieu de 1 mg./kg. pour le chlordiazépoxyde.

4 - Neuropharmacologie : on a enregistré l'électrocorticogramme de chats avec des électrodes implantées définitivement.

Les animaux furent tout d'abord immobilisés par le décaméthonium : la RO 5 4556 augmente l'activité électrique dans la zone de fréquence 14 - 50 Hz. à la dose de 5, 10 et 20 mg./kg. I.V.

Au moyen du pentobarbitol on augmente l'activité électrique dans les fréquences de 6-15 Hz., elle baisse à 21 - 30 Hz., une accumulation se situe autour de 7 Hz, (due vraisemblablement aux fuseaux reconnaissable sur l'électroencéphalogramme).

Chez le chat éveillé, le RO 5 - 4556 augmente le seuil d'excitabilité électrique du noyau caudé et dans l'amygdale mais pas au niveau de l'écorce cérébrale.

On s'est aperçu que pour des stimulations électriques identiques au niveau de l'hypothalamus le RO 5 4556 augmentait un peu la pression artérielle à doses allant de 1 à 10 mg./kg. I.V. puis la diminuait vers 15 mg./kg. I.V. Cet effet est analogue à celui du diazépam.

Enfin on a déterminé la tension nécessaire pour produire une réaction d'éveil lors de la stimulation de l'amygdale, de l'hypothalamus, et de la formation réticulée.

Chez des chats ayant reçu du RO 5 4556. Ce dernier, tout comme le chlor-diazopoxyde agit plus fortement sur l'amygdale et sur l'hypothalamus que sur la substance réticulée. Tous les deux baissent l'excitabilité de l'amygdale plus fortement que celle de l'hypothalamus, à l'opposé du phénobarbital.

5 - Autres effets :

- a - Effet hypnotique : on mesure la dose avec laquelle la moitié des animaux restent en décubitus latéral un temps donné (souris).

Cette dose est de 800 mg./kg. per os pour le RO 5 4556 (22 mg./kg. sous Chlorprothixène) et de 370 mg./kg. pour le chlordiazépoxycide (8 mg./kg. sous chlorprothixène).

- b - Influence sur la ptose palpébrale induite par la tétrabénazine :

Chez des souris préalablement traitées par la tétrabénazine le RO 5 4556 n'a aucune action jusqu'à 100 mg./kg. alors que l'anitripyline agit à 2 mg./kg.

- c - Effet analgésique :

Le RO5 4556 ne produit de l'effet sur la souris qu'à doses fortement sédatives (test de la plaque chaude). On ne constate pas d'effet sur l'œdème de la patte de rat. On n'a pas pu constater d'effet anti-inflammatoire, ni sur l'inflammation provoquée ni sur l'arthrite adjuvante du rat.

- d - Effet anti-tussif :

La toux provoquée chez le chien et le chat par stimulation électrique trachéale ou insufflation d'ammoniaque est inhibée vers 16 à 32 mg./kg. I.V.

- e - Effets sur le tube digestif :

Le transit chez les rats n'est pas ralenti à la dose de 16 mg./kg.

Les motricités intestinales (anse de Vella) et gastrique (fistules) ne sont pas modifiées par 4 mg./kg. I.V. de RO 5 4556.

des spasmes provoqués par la sérotonine n'ont pas été influencés par 4 mg./kg.

f - Effet sur la circulation :

Sur des chiens narcotisés, une dose unique de 15 mg./kg. I.V. de RO 5 4556 n'a produit aucun effet sur la pression artérielle. Chez les chats, la pression artérielle s'est élevée après 4, 8 ou 16 mg./kg., passagèrement, selon la dose.

L'asystolie "pneumogastrique" a été empêchée par des modifications électrocardiographiques.

De fortes doses de RO 5 4556 (95 mg./kg administrées à des rats rendus hypertendus par la DOCA, entraînent une légère diminution de la pression pendant 24-heures, après une première administration les animaux étaient prostrés, ataxiques, et hypotoniques. Après une deuxième dose, on n'a pas retrouvé d'ataxie mais la prostration a persisté.

g - Effet sur le système nerveux périphérique.

On ne retrouve aucun effet sur la membrane nictitante du chat ni sur l'excitation du nerf sympathique pré-ganglionnaire.

Après stimulation pneumogastrique périphérique, le RO 5 4556 a diminué la chute de pression artérielle et la durée de l'asystolie.

L'effet de l'acétylcholine, n'étant pas modifié, on peut admettre un effet sur la synapse dans le ganglion parasympathique ou à l'extrémité des nerfs.

h - Effet sur la respiration

La fréquence ventilatoire du chien a augmenté légèrement après administration de RO 5 4556. La résistance bronchique du chat ne s'est pas modifiée quoique la constriction bronchique due à la sérotonine fut nettement entravée.

i - Effets sur les glandes endocrines : on n'a retrouvé chez le rat aucun effet androgène, anabolique, anti-androgène, antigonadotrope, ACTH like oestrogène ou anti-oestrogène.

j - interférence avec d'autres thérapeutiques

A très forte dose (100 mg./kg.) le RO 5 4556 renforce modérément l'effet hypnotique du pentobarbital, éthanol, chlorprothixène et chlorpromazine.

La toxicité et les effets analgésiques de la péthidine ne furent pas non plus influencés par 500 mg./kg. per os de RO 5-4556.

II - TOXICITE

1 - Aiguë après une administration unique

	DL 50 per os
lapin	590 mg./kg.
rat	1.650 mg./kg.
souris	710 mg./kg.

Chez le chien des doses de 160 mg./kg. per os ont entraîné une ataxie, une mydriase et une agitation, l'appétit n'était pas diminué et le sucre sanguin est resté à son taux normal.

2 - Chronique

On note chez des rats qui ont reçu jusqu'à 320 mg./kg./j. de RO 5 4556 pendant près d'un an une prolifération des canaux cholédoques intra-hépatiques surtout nette chez les femelles. Cette prolifération est réversible en un temps variable.

Chez le chien : 40 mg./kg./j. pendant un an : on note une augmentation des phosphatases alcalines et de la SCPT ; on constate une augmentation de volume du foie sans modification histo-pathologique nette, et une diminution du poids testiculaire avec gêne à la maturation de l'épithélium germinatif.

Pour des doses plus faibles 10 mg./kg./j. tous les examens biologiques restèrent autour de la normale.

Chez le singe on n'a constaté aucune action tératogène.

La toxicité expérimentale est donc dans l'ensemble très faible, analogue à celle des autres benzodiazépines.

METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE

I - METHODE :

- Marquage C^{14} -en 5 du RO 5 4556 base
- on réalise des contrôles de pureté
- puis on dilue avec du produit non radioactif.

II - "MATÉRIEL" :

- 6 femmes et 6 hommes bien portants cliniquement en particulier du point de vue hépatique,
- l'absorption se fait oralement à l'aide de gélules de RO 5 4556.

III - METABOLISME :

- La transformation qualitative du RO 5 4556 chez l'homme a pu être presque complètement élucidée.

-- Dans le plasma sanguin des sujets, on constate après des doses orales uniques de Médazépam marqué (5 C^{14}) sur cinq composés marqués au total les fractions quantitativement dominantes suivantes :

-- Jusqu'à la quatrième heure après l'administration on retrouve du médazépam base non modifié.

-- Entre la 4^e et la 12^e h. on retrouve essentiellement le métabolite II dans lequel le 1-méthyl a disparu et remplacé par 1 H. et après la 24^e h. le métabolite VI (desméthyl-Diazépam). A noter que l'on rencontre aussi le métabolite V qui n'est autre que le Diazépam autre benzodiazépine déjà commercialisée.

- Dans les urines, à part la drogue elle-même, inchangée, on retrouve une dizaine de métabolites : entre celles que l'on avait retrouvées dans le sang il existe les métabolites I, III, IV, VII, VIII, IX, X et XI, les composés II, III, VII et XI ne sont pas sous forme conjuguée alors que le métabolite X est conjugué.

Toutes ces substances ont une bande d'absorption en lumière ultra-violette ; seul le métabolite VIII est fluorescent spontanément.

IV - PHARMACOCINETIQUE :

Après administration d'une dose orale unique de médazépam base marquée (5 C^{14}), à des doses de 30 mg. (dont 43 millicurie) ou 10 mg. (dont 50 millicuries), on mesure la radioactivité résiduelle du plasma.

La radioactivité globale atteint dans le plasma sanguin au bout d'une heure à trois heures sa valeur maximale puis elle s'abaisse rapidement le plus souvent en 5 à 7 heures, on admet que la demi-vie du médazépam est de 2 à 5 heures selon les individus.

Après cette baisse brutale la radioactivité traverse une phase de transition irrégulière qui dure environ 10 heures après des doses de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. Enfin l'on passe à une phase de quasi-équilibre d'élimination ; pendant cette dernière phase la demi-vie d'élimination se situe entre 33 et 83 h. chez la plupart des sujets étudiés.

La vitesse d'élimination du médazépam non-modifié ne put être déterminé avec précision que chez une seule sujette. Chez cette dernière, le temps de demi-vie de l'élimination du médazépam entre la 1ère et la 7e heure après l'administration fut 126 minutes.

Le taux d'absorption du médazépam-base administré par voie orale fut dans le cas où il a pu être déterminé de 76,4 % de la dose après administration de 10 mg.

Le médazépam non modifié est, aux concentrations apparaissant dans le plasma sanguin, après des doses thérapeutiques uniques entièrement lié aux protéines du plasma et ne pénètre pas dans les globules sanguins.

Les valeurs maximales de l'excrétion du médazépam et de ses métabolites dans les urines furent après 10 ou 30 mg. de drogue marquée per os, entre 49 et 75 % de la dose.

Dans les fèces cette élimination (chez des sujets suivis pendant 18 à 24 j.) après absorption de 30 mg. de médazépam marqué est située entre 7,8 % et 22,1 %.

Globalement l'excrétion totale, urinaire et fécale ont été de 63,4 % et 84,7 % de la dose pour 2 patientes.

Après administration d'une dose orale unique de méthacrylate de méthyle (50 mg), à des doses de 30 mg. (dont 43 milligrammes) ou 10 mg. (dont 30 milligrammes), on mesure la radioactivité résiduelle du plasma.

La radioactivité globale atteinte dans le plasma sanguin au bout d'une

semaine est en 5 à 7 heures, on obtient que la demi-vie du méthacrylate est de 2 à 3 heures selon les individus.

Après cette phase préliminaire la radioactivité trouvée dans le plasma sanguin (méthacrylate) est de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. Enfin l'on passe à une phase de dosage de la radioactivité résiduelle du plasma sanguin. On obtient ainsi la radioactivité résiduelle du plasma sanguin.

La vitesse d'élimination du méthacrylate de méthyle ne peut être déterminée par la mesure de la radioactivité résiduelle du plasma sanguin. On a pu constater que chez une seule personne, dans cette dernière, le temps de demi-vie du méthacrylate de méthyle est de 10 minutes.

On a pu constater que la radioactivité résiduelle du plasma sanguin est de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. et 10 mg.

La radioactivité résiduelle du plasma sanguin est de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. et 10 mg.

On a pu constater que la radioactivité résiduelle du plasma sanguin est de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. et 10 mg.

Dans les deux cas, la radioactivité résiduelle du plasma sanguin est de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. et 10 mg.

On a pu constater que la radioactivité résiduelle du plasma sanguin est de 10 mg. et 3 jours lorsque les doses sont de 30 mg. et 10 mg.

RESULTATS CLINIQUES DEJA ACQUIS

CHEZ L'HOMME

I - ACTION SYMPTOMATIQUE

a -- La principale qualité thérapeutique du RO 5-4556 semble résider dans son effet anxiolytique; à ce point de vue il se place en tête des benzodiazépines. Cet effet s'observe en effet selon les statistiques entre 80 à 100 % des cas traités.

Il faut noter que cet effet anxiolytique n'a pas pour corollaire un effet sédatif important.

b - L'effet de la thérapeutique sur la tension émotionnelle est équivalent à l'effet anxiolytique et le complète.

c -- L'action sur l'agitation et l'irritabilité est selon la plupart des expérimentations excellente. Nous verrons à propos de l'agitation alcoolique que cet effet est remarquable.

d - Les effets sur les phobies et les obsessions sont beaucoup moins nets et les constatations diffèrent considérablement selon les auteurs. L'association à des IMAO serait nécessaire pour certains.

e -- L'action anti-dépressive. Il semblerait que cette action soit liée à l'effet anxiolytique en fait le médicament a rarement été utilisé seul mais associé à des IMAO, et l'interprétation des résultats est la plupart du temps impossible.

f - L'action sur les signes somatiques est une des originalités du produit. Certains pensent qu'en diminuant l'angoisse et la tension émotionnelle, le RO 5 4556 agit très bien chez les "fonctionnels" ; il diminuerait les plaintes somatiques des fonctionnels des anxieux des névroses et des déprimés.

II - ACTION SELON LE CADRE NOSOLOGIQUE

a - En psychiatrie : c'est dans les névroses phobiques qu'on a les meilleurs résultats (88 %) puis viennent les névroses d'angoisse (81 %) puis les névroses avec somatisation (79 %). L'action est médiocre en revanche dans la plupart des névroses obsessionnelles.

Les syndromes dépressifs sont également bien influencés (78 %).

b - Maladies digestives :

- Les troubles émotionnels au cours des ulcères gastro-duodénaux ainsi que d'autres maladies digestives (colopathies affections biliaires, gastrite, hépatiques sont améliorés dans 83 % des cas.

c - Maladies cardiovasculaires : l'anxiété a disparu dans 14 cas sur 15 de façon satisfaisante.

d - Malades fonctionnels

Il s'agit de malades chez lesquelles on découvre des signes de somatisation des névroses et des troubles neuro-végétatifs : dans la plupart des études on obtient avec le RO 5 4556 une suppression de l'angoisse et de la tension.

e - En ce qui concerne l'alcoolisme, il a été fait une étude du traitement des obstinances alcooliques.

Le traitement était conduit en moyenne à raison de 30 mg./j. le premier trimestre, 20 les deux mois suivants, et 10 le 6^e mois.

On obtient dans 11 cas sur 25 un résultat excellent sur l'obstinance : ce résultat est satisfaisant quand on sait que 11 malades ont disparu au cours de l'expérimentation.

METHODE DE TRAVAIL

1 - Le médicament :

Au cours de notre expérimentation nous avons utilisé le Médazépam sous forme orale.

- Les comprimés utilisés étant dosés à 10 mg. de produit actif. (Le dosage inférieur à 5 mg. aurait contribué à faire absorber un trop grand nombre de comprimés).

L'administration s'est en effet effectuée à raison de 3 à 4 prises quotidiennes à des doses de 2 à 4 comprimés à 10 mg. par prise, puis des doses moindres après l'amélioration.

Le produit a été employé-seul comme thérapeutique-sédative.

On l'a associé aux traitements polyvitaminé et de réhydratation classiques.

2 - Recrutement des malades

L'étude a porté sur trois lots de malades l'un de 32 cas, l'autre de 22 cas et 10 cas.

- Du fait des impératifs de notre service d'urgence, nous avons écarté de l'étude les malades qui ne sont pas restés un temps suffisamment long pour juger d'un effet thérapeutique valable.

En dehors de ces cas, tous les malades entrés dans le service pour accident aigu sur fond d'éthylisme chronique, et dont l'état de conscience permettait sinon l'alimentation, du moins la prise orale de médicament ont bénéficié de la nouvelle thérapeutique.

La 3^e étude porte sur 10 cas de troubles psychiatriques sévères chez des éthyliques, nécessitant l'hospitalisation d'urgence, mais n'entrant pas dans le cadre strict du "délire alcoolique".

3 - But de l'expérimentation :

Le Médazépan est déjà connu pour ses effets tranquillisants, sédatifs, - anxiolytiques et anti-convulsivants et utilisé à dose moyenne dans un bon nombre de syndromes psychiatriques.

Il nous a paru intéressant d'essayer de le comparer à d'autres benzo-diazépines utilisés dans les manifestations aiguës de l'alcoolisme chronique (par exemple : le Diazépan ou valium *).

Aussi le but de l'expérimentation sera de confirmer les propriétés thérapeutiques du-MEDAZEPAN, de montrer la bonne tolérance du produit lors de l'administration de doses importantes.

* Distribué par les laboratoires ROCHE également.

ETUDE DU 1er LOT DE 32 MALADES

I - METHODOLOGIE

Rappelons que nous nous sommes basés sur les résultats provenant de l'utilisation de benzodiazépine ayant déjà fait leur preuve.

La posologie a été fixée par rapport à la gravité du tableau initial. Certes, nous avons remarqué à plusieurs reprises qu'il existait peu de rapports entre l'intensité du syndrome initial et la rapidité et la qualité du résultat thérapeutique ; malgré cela nous avons réservé les plus fortes doses aux états les plus aigus.

Trois fois le traitement a commencé par des doses de 160 mg. par jour de METDAZEPAM ; dans 21 cas nous sommes partis de 120 mg. ; trois fois la dose initiale fut réduite à 40 mg.

La durée moyenne du traitement a été de 10 jours ; les doses étant progressivement diminuées du 4e au 10e jour (de 110 à 50 mg. en moyenne).

II - CONDITIONS D'ETUDE

Ce lot comprend 32 malades hospitalisés dans un service d'urgence psychiatrique.

Il s'agit de 28 hommes et 4 femmes dont l'âge varie entre 30 et 60 ans exception faite de 6 malades âgés de 60 à 69 ans.

La surveillance a comporté, outre les soins infirmiers assurant la prise correcte des comprimés, des tests hépatiques, des contrôles électro-encéphalographiques et bien sûr un contrôle clinique et notamment celui de la pression artérielle.

III - NOSOLOGIE

1 - Selon la symptomatologie de l'accident.

17 fois l'agitation était faible ou modérée.

15 fois elle était importante ou très importante.

10 malades présentaient un état fébrile variant de 38° à 39°.

2 - Selon les troubles associés :

Il est habituel de retrouver chez ces malades atteints d'alcoolisme chronique des lésions associées.

Tout d'abord 10 d'entre eux sont des récidivistes.

Trois fois l'accès a débuté par des crises d'épilepsie généralisées.

Nous retrouvons encore 6 cirrhoses, 2 polynévrites et 2 névrites optiques, 6 sont des traumatisés dont 4 au crâne et 2 avec fractures.

Certains sont porteurs de cardiopathies, d'hypertension artérielle, et d'accidents vasculaires, cérébraux, deux ont fait une tentative de suicide.

Les détails de tous les cas nous manquent car nous n'avons pas eu la possibilité de consulter les archives.

IV - RESULTATS

Nous nous-sommes inquiétés, au départ du risque que comportait l'absorption orale chez des malades la plupart du temps hostiles, agités, confus qui sont-traités habituellement par voie parentérale. En-fait la surveillance par le personnel soignant fut tellement satisfaisante que cette absorption n'a pratiquement jamais posé de problèmes.

Tout d'abord les effets cliniques surviennent avec une remarquable rapidité : la-régression des symptômes fut notée au bout de 3 jours en-moyenne parfois-même en quelques heures ; d'autre part, les rechutes sont rares : nous en avons retrouvé deux en tout.

Surtout c'est sur la qualité de la guérison qu'il faut insister. En effet, si avec la plupart des-traitements déjà utilisés l'agitation psychomotrice se calme vite, il existe le plus souvent une période de confusion et d'obnubilation post-critique qui dure plusieurs jours, voire même un à deux semaines.

Dans-le cas-présent, au contraire au-bout de quarante huit heures à-quatre jours, le malade est parfaitement conscient, lucide, bien-orienté ; il est plus-ou moins amnésique de-la-phase confuso-onirique avec un effacement des signes neurologiques et une reprise rapide, souvent spectaculaire, sur le plan physiologique : appétit, poids, sommeil.

Dans le même ordre d'idée les séquelles confusionnelles à long terme que l'on rencontrait dans un certain nombre de cas avant l'ère-de ces thérapeutiques sédatives n'ont pas été rencontrées chez les malades que nous avons pu suivre.

V - EFFETS SECONDAIRES

- 1 - Du point de vue clinique nous avons constaté, en début du traitement une somnolence diurne, qui, tout compte fait doit s'intégrer à l'effet sédatif recherché.

Nous n'avons jamais eu d'ennuis digestifs de quelque ordre que ce soit tant au cours qu'au décours du traitement. Notamment la tolérance gastrique, malgré les fortes doses employées fut excellente.

L'effet sur la pression artérielle est pratiquement nul, nous n'avons enregistré ni dépression importante de la pression, ni accident d'hypotension orthostatique.

Dans quatre cas elle est demeurée inchangée entre le début et la fin du traitement ; 4 fois elle a été discrètement augmentée, vingt-quatre fois la baisse de 1 à 3 cm. de mercure, respectant la différentielle reflète ce que l'on voit chez toute personne alitée pendant une dizaine de jours.

Quatre fois chez des malades hypertendus au départ (20 de maxima), la baisse s'est située entre 4 à 8 cm. de Hg.

Quant aux examens biologiques on sait combien ils sont variables et la plupart du temps non spécifiques sur un tel terrain.

Nous avons pratiqué tant au cours qu'en fin de traitement un certain nombre d'examens tels que numération globulaire, formule sanguine, urée, glycémie, cholestérol, bilirubinémie, protéines, ionogrammes, électrophorèse des protéines, bilans hépatiques et parfois réserve alcaline.

La plupart des résultats sont restés normaux, sauf quatre fois une anémie : moins de trois millions et demi de globules rouges, quatre fois une chute du taux de prothrombine ; une élévation des protides, de la bilirubine et du cholestérol ; une fois une électrophorèse des protéines perturbée et deux fois des tests de floculation positifs. Enfin un dosage de la glycémie a donné 1,78 g./l. chez un malade et 0,60 chez un autre.

Devant ces chiffres nous pensons qu'il s'agit de perturbations à mettre sur le compte de l'insuffisance hépatique comme on les rencontre dans l'alcoolisme chronique en dehors des accidents aigus, et non sur celui du traitement.

- Dans aucun cas nous n'avons retrouvé de déséquilibre hydro-électrolytique.

Enfin sur-les neufs contrôles électro-encéphalographiques que nous avons pratiqués sept sont dans la limite du-normal, pour des doses totales variant de 450 mg. à 2 g. Deux présentent des altérations faites d'ondes lentes diffuses, mais l'un est en cours d'une encéphalopathie ammoniémique et l'autre est un traumatisé du crâne avec fracture et hémorragie_méningée.

-Il-n'y a pas eu donc de modification notable de l'électrogénèse sous l'influence de doses même importantes de MEDAZEPAM.

- 3 - Sous l'angle statistique nous avons eu 26 résultats rapides et excellents soit 80 % parmi eux, 17 ont regagné leur domicile, 6 ont-été transférés dans leur service d'origine pour des problèmes somatiques ou vers des centres de désintoxication et trois placés en hôpital psychiatrique presque toujours pour des raisons sociales.

- - Nous enregistrons 3 résultats moyens et 3 échecs pour lesquels un placement en hôpital psychiatrique a été nécessaire à cause d'une détérioration mentale importante.

Enfin-aucun décès n'a été signalé ; on ne peut en fait considérer ce résultat comme un succès de la thérapeutique uniquement, mais plutôt comme un effet du hasard.

ETUDE DU 2^e LOT DE 22 MALADES

I - CONDITIONS D'ETUDE

Nous avons pris pour cette étude tous les cas de délires aigus alcooliques reçus en urgence en service de psychiatrie au cours d'une année. Nous avons écarté les cas où :

- 1 - le traitement oral n'était pas possible,
- 2 - l'imprégnation alcoolique était telle que l'accès aigu n'était qu'un aspect d'un délire chronique.

II - MATERIEL

L'étude concerne 16 hommes âgés de 24 à 56 ans (moyenne aux environs de 45 ans) et 6 femmes âgées de 38 à 59 ans (moyenne : 50 ans)

L'intoxication est due à l'absorption de vin (sauf deux cas où la bière joue le plus grand rôle, observations 52 et 54)

III - EXPOSE DE QUELQUES CAS

Observation 34 :

- B. Micheline, 38 ans, avril 1969.
- agitation psychomotrice modérée, idées suicidaires,
- grosse imprégnation chronique,
- on emploie 6 comprimés de RO-5 4556 en trois prises quotidiennes pendant 14 j.
- au bout de 24 hr. l'état somatique est déjà-satisfaisant, les phénomènes d'autolyse sont plus lents à-régresser,
- on note une-anémie à 3.600.000; une éosinophilie à-13 %, un-taux de prothrombine abaissé qui a-nécessité l'injection de vitamine K. Le reste du bilan hépatique reste-normal, l'urée est-à 0,14 g- par litre,
- on observe-une baisse de la pression artérielle de 13 à 9 en ce qui concerne-le maxima,
- tolérance excellente

Observation 35 :

- V. Marie-Christine, 21 ans, avril 1969.
- Malaise-suivi d'agitation modérée.
- Stigmates d'éthylisme chronique,
- mise à 6 comprimés de RO-5 4556
- bon état dans-les heures qui suivent
- partir en cure de désintoxication.

Observation 36 :

- C. Robert, 45 ans, Manoeuvre avril 1969.
- Ethylisme-aigu prononcé associant :
 - un-tremblement intense
 - une désorientation temporo-spatiale importante

- délire onirique
- causé par un sevrage brutal,
- pas de signe de localisation neurologique,
- fièvre à $38^{\circ}5$. P.A. : -20 - 10, pouls à 110,
- le traitement consiste à donner 12 comprimés par jour de RO 5 4556 associés à une vitaminothérapie classique.
- Les phénomènes aigus s'amendent en 2 jours au bout desquels il persiste encore une trémulation de la langue, -
- au 10^e-jour apparition d'un ictère avec hyperammoniémie nécessitant la pose d'une perfusion avec cortisoniques pendant 15 jours,
- on trouve une anémie à 3.180.000 globules rouges, une urée à 0,16 g./l. un taux de prothrombine bas et des tests de floculation perturbés,
- la pression artérielle fait une chute de 20 à 11 (maxima),
- tolérance excellente.

Observation 32 :

- J. Alice 53 ans - mai 1969.
- Tableau de délire aigu avec grande crise d'agitation et de tremblements.
- Le traitement entrepris consiste en la prise de 12 comprimés par jour en 3 prises de RO 5 4556.
- Il existe des gros troubles végétatifs, bien qu'il reste un peu de conscience, sueurs; pression artérielle instable,
- on note des troubles électrolytiques avec en particulier une baisse de la kaliémie,
- un arrêt cardiaque survient au 3^e jour entraînant le décès de la malade.

Observation 40 :

- N. Saïd 45 ans, juillet 1969.
- Délire aigu avec tremblement, agitation extrême, le malade a cependant un reste de conscience,
- la température n'excède pas $37^{\circ}7$.

- On traite le malade par trois prises de trois comprimés de RO 5 4556, soit neuf comprimés par jour.
- L'agitation cesse dans les 24 heures, mais il reste un certain degré de confusion qui oblige à passer à 12 comprimés au 3e jour.
- L'état du malade est satisfaisant au 4e jour
- Les examens complémentaires révèlent une kaliémie basse, du moins à l'arrivée ; une numération globulaire et une formule sanguine normale, une vitesse de sédimentation très élevée, nécessitant le passage du malade en service de médecine.
- La pression artérielle est passée de 12-7 à 15-8.
- Tolérance au produit : excellente.

Observation 43 :

- M. Jacques - 35 ans. Cafetier - juillet 1969.
- A la suite d'un sevrage brutal se déclare un tableau aigu avec :
 - des tremblements
 - une agitation peu marquée,mais un syndrome végétatif intense avec sueurs, fièvre élevée (39°4) instabilité de la pression artérielle.
- Gros stigmates d'alcoolisme chronique avec pituite matinale, subictère surtout une hépatomégalie avec circulation veineuse collatérale sous-ombilicale.
- Porteur par ailleurs d'une névrite optique débutante, alcoolotabé-
gique.
- On administre au malade 9 comprimés de 50 5 45-56.
- La régression des signes du début (même les signes végétatifs) est spectaculaire : elle se produit au 3e jour laissant un malade un peu somnolent mais parfaitement conscient.
- Les examens complémentaires montrent une discrète atteinte hépatique (taux de prothrombine un peu abaissé, tests de floculation pratiquement normaux) ne contraindiquant pas la cure de désintoxication voulue par le malade.
- la pression artérielle varie de 17-9 à 12-7.
- Tolérance excellente.

Observation 46 :

- M. Louise - 46 ans, femme de ménage - décembre 1969.
- grosse récidiviste
- agitation extrême
- hallucinations visuelles
- tremblements
- incohérence
- désorientation temporo spatiale, gros délire
- en revanche pas de signe de déshydratation marquée
- l'examen neurologique est normal, mais il existe un foie dur et tranchant, accompagné de subictère,
- le traitement entrepris est de 9 comprimés de RO 5 45-56 en 3 prises quotidiennes,
- au 2e jour du traitement la conscience est redevenue normale, il n'existe plus ni délire ni agitation,
- excellente tolérance.

Observation 47

- G. Marian - 43 ans décembre 1969.
- Ethylique chronique
- A la suite de traitement dentaire apparition d'un tableau de délirium tremens avec :
 - insomnie marquée
 - hallucinations visuelles (zoopsiques)
 - agitation, agressivité
 - désorientation temporo-spatiale, pas de fièvre.

On note une kaliémie basse et une augmentation modérée des transaminases (S.G.O.T. : 230 u.).

- Le traitement a consisté à faire prendre 12 comprimés de RO 5 45-56 en 3 fois dans la journée.
- Les phénomènes cliniques disparaissent dès le lendemain du début du traitement, il persiste cependant un tremblement considérable qui disparaît en 4 jours.

- Les tracés électroencéphalographiques sont restés normaux.
- La pression artérielle passe de 15 - 10 à 10 - 6.

Le malade part au bout de 10 jours faire une cure de désintoxication.

- La tolérance au médicament est remarquable.

Observation 48 :

- G. Lucien - 50 ans - Serrurier - décembre 1969.
- Au cours d'un amaigrissement récent
- un délirium se déclenche avec :
 - rêves professionnels
 - visions
 - agitation
 - insomnie
- la température ne dépasse pas 38°.
- Il s'agit d'un alcoolique chronique ayant déjà subi quatre années auparavant une cure de désintoxication.
- Le traitement se résume à 9 comprimés de RO 5 45-56 en trois prises journalières.

Les effets sont rapides et satisfaisants sinon qu'il persiste un fébricule lié à un problème ophtalmologique qui a entraîné l'utilisation d'antibiotiques (zone ophtalmique).

- La pression artérielle passe de 16-10 à 10-6.
- Les examens complémentaires sont apparus normaux exceptée une vitesse de sédimentation.

Observation 51 -

- P. Roger - 56 ans - janvier 1970 -
- Ethylique chronique ayant subi 2 cures de désintoxication sans résultat.
- Crise de tremblements des extrémités avec vomissements, insomnie, agitation, délire hallucinatoire,

- Température à 38°
- l'urée sanguine est à 1,20 g./l. au cours de ce délire,
- le traitement institué se compose de 12 comprimés de RO 5 45-56 répartis en trois prises quotidiennes
- une couverture antibiotique et corticoïde est entreprise.
- malgré cela le malade, au bout de 8 jours reste confus, désorienté ; il persiste des résidus oniriques et une bradypsychie.
- Ces examens complémentaires montrent la baisse de l'urée sanguine à 0,44 g./l., une anémie à 3.300.000 globules rouges, une vitesse de sédimentation augmentée,
- la tension artérielle est descendue de 15 à 11 (maxima).

Observation 52 :

- B. Marcel - 47 ans, représentant, janvier 1970.
- Déclenchement d'un délirium trémens à l'occasion d'une bronchite.
- Le syndrome se manifeste surtout par une agressivité énorme, ce qui rend le malade dangereux pour son entourage,
- tremblement intense.
- A ceci s'ajoutent de grandes manifestations de l'alcoolisme chronique :
 - gros foie
 - circulation veineuse sous-ombilicale et varices,
 - troubles neurologiques et atteinte cérébelleuse.
- Nous avons traité le malade avec 12 comprimés de RO 5 45-56 en 3 prises quotidiennes.
- Les résultats de la thérapeutique sont rapides, puisque les phénomènes maniaques disparaissent le 2e jour, et le tremblement a bien diminué le 3e,
- la pression artérielle est passée de 14-10 à 15-11.
- tolérance parfaite.

Observation 53 -

- B. Messaoud - 34 ans - (personnel hospitalier)
- Début de la crise 2 jours après sevrage au cours d'une bronchite.
- Délire confuso-onirique
tremblement intense des extrémités
hallucinations
zoopsies nombreuses
agitation
agressivité
désorientation.
- Pas de déshydratation mais sueurs profuses
- pas d'atteinte hépatique cliniquement décelable.
- traitement : 12 comprimés de RO 5 45-56 avec au début du traitement une perfusion pour assurer l'équilibre hydro-électrolytique,
- la rééquilibration hydro-électrolytique est satisfaisante, le délire disparaît en 24 heures laissant un malade très abattu, au troisième jour, le malade est conscient, il persiste un petit tremblement.
- La pression artérielle est restée constante.
- Nous n'avons eu aucun ennui d'intolérance.

Observation 54 -

- B. Jacqueline - 45 ans.
 - Imprégnation éthylique, bière et vin.
 - Le tableau est dominé par une grande confusion et une agitation importante.
 - Il n'y a pas de perturbation végétative.
 - Le traitement consiste en la prise de 9 comprimés de RO 5 45-56.
 - Le lendemain du début du traitement la malade n'est plus confuse, il persiste une trémulation des extrémités.
 - Les examens biologiques sont normaux ; l'urée est un peu basse à 0,16 g./l.
 - la pression artérielle a baissé de 2 cm. de Hg.
-

IV - LES RESULTATS

1 - Les manifestations cliniques

a - Selon les circonstances de survenue il faut d'abord attirer l'attention sur le fait qu'un bon nombre des malades hospitalisés avaient déjà été hospitalisés pour un tableau identique : en effet on compte 13 récides sur les 22 malades.

(Observations 33, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 45, 47, 49, 52, 53, 54).

Cela met l'accent, qui a d'ailleurs été trop mis sur le peu de moyens que l'on a à sa disposition pour assurer médicalement une abstinence vis-à-vis de l'alcool, du moins en ville.

A part cela on retrouve les causes de déclenchement classique :

- traumatisme dans deux cas (observations 38 et 40),
- des infections : on retrouve une infection dentaire (cas 46), un zona ophtalmique (cas 48), trois bronchites, (cas 49, 52 et 53).
- Le classique sevrage, qu'il soit dû à l'association d'une affection intercurrente ou à des facteurs socio-économiques (cas 35, 36, 53, 54).
- La reprise ou l'accentuation exagérée de l'intoxication (cas 33, 34, 37, 38, 40, 42, 44, 45, 49, 50, 52).
- Enfin le délire est apparu dans certains cas au cours de manifestations morbides plus ou moins en rapport avec l'alcoolisme chronique :
 - hématomène (observation 50)
 - vomissements (observation 51)
 - amaigrissement (observation 48).

b - Quant à la phase prodromique elle se résume dans la plupart des cas à une fatigue générale qui dure depuis quelques jours avant l'accès, associée à de l'insomnie.

On note cependant dans deux cas des crises comitiales (observations 39 et 44). Dans trois cas on retrouve un "malaise" initial avec ou sans chute sur la voie publique (observations 33, 34, 38).

c - Les manifestations cliniques sont bien sûr fort diverses, nous avons essayé de rendre compte de l'association de l'accès nerveux et des phénomènes végétatifs.

Nous avons remarqué que chez ces sujets nécessitant l'hospitalisation d'urgence en service psychiatrique dont, par conséquent l'état neuro-psychique est grave, un manque de parallélisme entre les phénomènes somatiques et les phénomènes mentaux.

De toutes façons, tous les malades ont été hospitalisés avec le diagnostic de délirium tremens ou de pré-délirium pour lesquels il était mis l'accent sur :

- l'agitation
- le tremblement
- la désorientation temporo-spatiale
- les hallucinations.

Dans quinze cas l'agitation psychomotrice et la confusion étaient intenses (observations 33, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54) soit 12 hommes (75 % des hommes et 3 femmes (50 % des femmes).

Dans les autres cas (sept) l'agitation était de moyenne importance se résumant à de grands gestes incoordonnés et cédait la place, la plupart du temps aux stigmates d'alcoolisme chronique, en particulier, le tremblement (cas : 34, 35, 37, 43, 44, 48, 51).

Les hallucinations que nous avons pu noter ont présenté une richesse identique aux descriptions classiques, les zoopsies répugnantes et angoissantes se rencontrent le plus souvent ; des hallucinations auditives ont été remarquées par deux fois, ayant un caractère plus ou moins mystique.

Les phénomènes végétatifs ont moins retenu l'attention devant le tableau mental, en général sévère.

Cependant les cas où il existait une cause déclenchante sévère ou une complication associée due à l'alcoolisme chronique étaient accompagnés d'un état somatique de mauvais aloi (observations 44, 48, 50, 51, 52, 54).

La plupart du temps le tableau se résume à des sueurs profuses accompagnées ou non de fièvre, (dans 6 observations la température dépasse 38° et atteint une fois 39°5 : n° 43).

Il est difficile de connaître l'incidence de l'accès sur la pression artérielle car il manque pratiquement toujours le chiffre antérieur - néanmoins cette pression est augmentée de 2 cm. Hg. par rapport à la pression d'individu de même âge, dans un bon nombre de cas. Dans deux cas elle est élevée (observations 36 et 37) : le maxima atteint et dépasse 20 cm. Hg.

On n'a pas retrouvé dans cette série de cardiopathie, il est probable cependant qu'une cardiopathie méconnue soit à l'origine du seul décès de l'étude (observation 39).

d - Enfin un bon nombre de cas avait des manifestations associées de l'alcoolisme chronique.

On retrouve dans 8 cas un gros foie dur avec des signes d'hypertension portale (circulation collatérale sous-ombilicale) mais sans syndrome ascitique.

On note 4 ictères modérés, et deux "décompensation" hépatique, nécessitant un traitement intensif.

Dans trois cas on retrouve un syndrome cérébelleux net dans la mesure où un examen neurologique a été possible au moment de la crise.

On a noté deux polynévrites.

Enfin on décèle une névrite optique alcoolo-tébaïque (observation 43).

2 - Le traitement

a - Durée : le traitement a duré en moyenne 8 jours (entre 2 et 25 jours). En fait si l'on élimine les 2 cas où les malades ont jugé bon d'aller se "traiter" ailleurs et notre décès, la durée moyenne est en fait de 10 jours, c'est-à-dire pratiquement la durée moyenne d'hospitalisation.

b - Doses : les doses administrées en début de traitement ont été de 12 comprimés par jour pour tous les états graves.

Les exceptions ont été le cas n° 54 où la dose d'attaque fut de 9 comprimés devant le poids de la malade, le cas 40 où un traumatisme compliquait l'accès. Le cas 42 où une thérapeutique préliminaire d'urgence avait déjà masqué quelques signes de gravité.

Pour les états moins graves nous nous sommes contentés de 6 à 9 comprimés tenant compte, certes, de l'état mental, mais aussi de "l'âge physiologique" et des signes végétatifs associés. Les patients 43 et 51 chez lesquels ces derniers étaient marqués ont reçu 12 comprimés par jour.

Dans la plupart des cas la dose d'attaque a été poursuivie durant toute l'hospitalisation (contrairement à la 1ère étude).

Cas particuliers :

Observation n° 36 : devant l'apparition d'un syndrome ictérique, nous avons baissé le traitement au 5e jour pour le reprendre progressivement au 8e jour ne voulant pas favoriser une augmentation de la lésion hépatique.

Observation n° 40 : un traumatisme initial nous a conduit à ne donner que 9 comprimés, dose portée au bout de 3 jours à 12 pendant 8 jours puis interrompu devant la persistance de trouble post-critique.

Observation n° 53 : nous avons cru bon, devant l'état très satisfaisant du malade de diminuer la dose de 12 à 9 comprimés au bout de 6 jours.

c - Résultats d'ensemble :

Dans l'ensemble le calme est apparu même dans les cas graves dans l'heure qui a suivi la première ou la deuxième prise de 3 comprimés. La sédation fut dans la plupart des cas intense entraînant un état de somnolence permanent.

Ce dernier, malgré la poursuite du traitement, cédait sans thérapeutique associée.

Avec l'état d'agitation, partaient également les éventuels troubles végétatifs avec un petit temps de retard.

Ainsi sous traitement, nous avons évité l'installation de ces perturbations neuro-végétatives qui faisaient il y a quelques temps déjà toute la gravité de l'accès.

Cette rapidité d'action vient vraisemblablement du fait, nous l'avons constaté avec d'autres benzodiazépines que le délire a été diagnostiqué et traité précocément.

Le réveil s'opère le lendemain en règle.

L'état confuso-onirique est un peu plus lent à s'estomper : cette amélioration s'effectue en 2 à 3 jours avec le plus souvent disparition de la désorientation à tel point que 2 de nos malades sont sortis avant la fin du traitement.

Le tremblement, stigmaté plus de l'alcoolisme chronique que de l'accès aigu diminue en dernier, il a persisté chez 3 malades particulièrement imprégnés.

Sur l'ensemble des 22 malades nous avons obtenu 18 très bons résultats c'est-à-dire pour lesquels les malades n'étaient plus ni confus, ni agités ni désorientés, ni obnubilés, ne présentant pas d'altération somatique due au délire soit 80 % de succès.

d - Traitements associés

Aucun autre sédatif n'a été administré au cours du traitement par le RO 5 45-56.

Dans tous les cas ont été prescrites des vitamines (B₁, B₆, B₁₂) à des posologies fortes dans les deux cas de polynévrite, de la vitamine K₁ lors des tendances hémorragiques (en particulier observation 50).

Les troubles électrolytiques contemporains au délire ou survenant lors de troubles hépatiques graves ont été corrigés par voie parentérale dans 8 cas.

3 - Discussion des 4 cas médiocres ou mauvais.

Observation 36 : l'apparition d'un ictère sous traitement puis d'un pré-coma hépatique n'a pas permis de juger de l'efficacité de la drogue. Si l'on s'en tient au résultat global l'état général est redevenu presque satisfaisant au bout de 20 jours seulement : il persistait encore un subictère conjonctival un tremblement des extrémités et le malade était à peine désorienté.

Il semble que, dans cette observation, les altérations hépatiques ont provoqué secondairement des modifications encéphaliques irréversibles, non influencées par le RO 5 45-56.

Ce qui est certain, c'est que le produit n'apparaît pas être en cause dans la genèse de l'aggravation puisque la poursuite du traitement avec 12 comprimés n'a pas entravé le retour à un état clinique à peu près normal.

Observation 39 : le délire a, malgré le traitement entraîné la mort de la patiente. Les causes de ce décès peuvent être multiples, tableau délirant intense avec gros troubles végétatifs, imprégnation chronique importante chez un

sujet de 53 ans; des troubles hydro-électrolytiques sévères (hypokaliémie).

L'état de la malade s'améliorait avec 12 comprimés de RO 5 45-56 lorsque le 2^e jour le délire a repris faisant croire à l'inefficacité du produit que l'on baisse à 4 comprimés par jour.

Le lendemain arrêt cardiaque que les méthodes usuelles n'ont pas récupéré. Nous avons évoqué pour l'expliquer la possibilité d'une cardiopathie pré-existante éthylique ou non. Le diagnostic anatomique n'a pas été recherché.

Observation 40 : la dose de 9 comprimés par jour donnée chez ce traumatisé semble avoir été insuffisante puisque peu d'amélioration était noté au 3^e jour, le malade reçoit alors 12 comprimés par jour de RO 5 45-56 qui laissent encore le malade agité pendant 3 jours.

Observation 51 : le traitement a été poursuivi 15 jours à raison de 12 comprimés par jour. Malgré tout le malade est resté confus, un peu désorienté avec des résidus oniriques faisant évoquer une atrophie cérébrale. Le malade a été placé d'office en milieu psychiatrique.

3 - Les examens paracliniques

a - Electroencéphalographie : dans les 9 cas où l'on a pratiqué un E.E.G. au cours de la crise où quelques heures après, nous avons constaté à 4 reprises une altération diffuse mais modérée de l'électrogénèse : ondes lentes (observation 38 : traumatisme crânien, obs. 40 : traumatisme crânien, obs. 44 : crise comitiale, obs. 54 : pas de complication apparente).

Huit jours après les contrôles étaient normaux.

b - Les altérations hépatiques : dans six cas, nous avons constaté des altérations biologiques nettes dominées par une élévation des transaminases (observations 46, 48, 51, 54) des troubles de la coagulation (observations 37, 43, 46) des troubles de floculation (36, 43, 45, 46, 51) des modifications protidiques (observations 36, 43, 51), l'urée abaissée (observations 34, 36, 46, 54).

Tous ces troubles n'ont pas été modifiés ni dans un sens ni dans l'autre exception faite de l'observation n° 36 dans laquelle les altérations du pré-coma hépatique ont régressé sous traitement spécifique.

c - Autres examens

Nous avons trouvé cinq anémies dont deux d'importance notable, elles se sont réparées aux cours de l'hospitalisation (observations 36 et 51).

Un taux d'éosinophiles à 13 % est noté dans l'observation 34, l'étiologie n'a pas été retrouvée mais le traitement n'est pas en cause puisqu'il fut institué après l'examen.

Des vitesses de sédimentation élevées : (notamment les cas 43, 48, 51) ont retenu l'attention.

Les glycémies furent toutes dans les limites de la normale.

Signalons enfin des hypokaliémies modérées sans signe électrocardiographique bien équilibrées aux cours de l'hospitalisation.

4 - Tolérance

- Nous avons exploité un inconvénient déjà signalé, l'hypersomnie en début de traitement pour arrêter les états d'agitation.

- Nous n'avons eu à signaler aucun accident aigu dû à l'ingestion du produit malgré les doses importantes administrées.

- La brièveté du traitement n'a pas permis de retrouver les effets secondaires signalés dans la littérature comme la fatigue, l'ataxie.

- Les tolérances sanguine, rénale et hépatique sont excellentes.

5 - Devenir des malades

Nous n'avons pas pu suivre tous les malades après leur sortie, mais leur orientation première est connue.

Huit d'entre eux sont retournés chez eux sur leur demande ou parce que nous avons jugé qu'une nouvelle cure de désintoxication serait inutile (observations 33, 37, 42, 45, 47, 49, 50, 52).

Six ont pu bénéficier d'une cure de sevrage (observations 35, 38, 43, 46, 54) ou d'une nouvelle cure (observation 48).

Quatre posaient d'autres problèmes médicaux (cas 34, 36, 40, 44).

Deux placements volontaires furent mis en oeuvre (41, 51) dont un pour des raisons sociales (41).

Un malade est parti en maison de santé (cas 53).

Une malade est décédée (observation 39).

ETUDE DU 3e LOT DE 10 MALADES

I - METHODOLOGIE :

Il s'agit de malades, grands éthyliques invétérés, aux antécédents, psychiatriques chargés. Tous sont caractériels, agressifs, impulsifs. Ils ont parfois des impulsions homicides ou suicidaires. Parfois ils sont très détériorés entrant dans le cadre de l'atrophie cérébrale.

II - MATERIEL

Nous avons étudié 7 hommes de 30 à 55 ans et 3 femmes âgées de 29 à 40 ans.

III - RESUME DE 2 CAS

Observation 61 -

- L. Marie-Thérèse, 31 ans, décembre 1968.

- Ethylique chronique : grosse imprégnation.
- Dépression importante avec tendance suicidaire.
- Troubles moteurs du langage parlé.
- Détérioration intellectuelle importante avec désorientation temporo-spatiale.
- Par ailleurs cachectique : 35 kg.
- Vitesse de sédimentation normale.
- On l'a traité avec 4 comprimés pendant 16 jours.
- Amélioration sensible.
- A sa sortie, part dans un hôpital psychiatrique.

Observation 64 -

- G. Maurice, 55 ans, livreur, juillet 1969.

- ~~entré~~ pour confusion,
- difficulté d'élocution,
- phénomènes hallucinatoires,
- par ailleurs imprégnation éthylique massive avec instabilité professionnelle, perturbation sexuelle.

- Le traitement comporte non seulement du RO 5 45-56 à raison de 60 mg. par jour, mais aussi du Melleril[®] (200 mg. par jour).

- Pratiquement pas d'amélioration,
 - placement d'office.
-

IV - CONSTATATIONS

1 - Le traitement a été conduit de la même façon que dans la 2e étude, c'est-à-dire poursuite du traitement d'attaque pendant la durée de l'hospitalisation (en moyenne 12 jours).

2 - Dans 50 % des cas les résultats sont satisfaisants : les malades sont calmes, détendus, ont perdu leur agressivité, critiquant assez bien leur délire. Ces malades ont été repus par leur famille.

3 - Dans les autres cas, le terrain n'a pas permis d'amélioration spectaculaire. Il est certain que l'agitation psychomotrice cède relativement bien, mais que le degré de confusion n'est pas sensiblement abaissé.

Deux malades malgré les résultats médiocres acceptent une cure de désintoxication.

Trois autres bénéficient de placement en milieu psychiatrique.

4 - Ainsi dans ces 10 cas les résultats sont-ils bien moins spectaculaires mais néanmoins encourageants sur ces cas difficiles. Peut-être que la poursuite au long cours du traitement améliorerait nettement ces malades, mais ce traitement n'entre pas dans le cadre de nos urgences.

CONCLUSION

L'utilisation du RO 5 45-56 chez 50 malades atteints de DELIRIUM TREMENS a été très satisfaisante.

Le produit possède les propriétés essentielles des principales benzodiazépines :

- rapidité d'action
- inutilité d'associer un autre sédatif ou une cure d'alcool intra-veineux,
- pouvoir anti-convulsivant net.

En outre, et c'est un fait nouveau, la drogue agit efficacement non seulement vis-à-vis de l'accident aigu lui-même, mais surtout sur la phase qui suit cet accident en supprimant rapidement, les troubles confuso-oniriques et la désorientation temporo-spatiale. Ces derniers cèdent en 2 à 4 jours.

Cette amélioration rapide permet ainsi une reprise rapide souvent spectaculaire sur le plan biologique : appétit, poids, sommeil...

Le traitement évite les rechutes précoces dans la majorité des cas.

Quant aux récurrences on ne peut pas les éviter par ce seul traitement d'urgence mais comme le préconise Galeano Munoz. Un traitement au long cours et à dose plus faible semble en atténuer la fréquence.

Les limites thérapeutiques sont constituées par les grosses imprégnations alcooliques chroniques chez lesquelles les délires aigus ne sont qu'une exagération de troubles psychotiques permanents.

La tolérance du produit est excellente et nous n'avons constaté aucun accident ou incident imputable à la thérapeutique administrée à raison de 40 mg. trois fois par jour per os. En particulier une atteinte hépatique d'importance moyenne ne semble pas être majorée par le traitement.

Enfin la prise orale du Nobrium évite au tout début la pose d'une perfusion qui peut être problématique.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. MICHAUX

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ARMANDO V.D., JARMA J.E., FARINA M.R. -

Invertigacion clinica de un nuevo derivado de las benzodiazepinas en clinica psiquiatrica.

Acta Psiquiat. Psicol. Am. Latina, 14, 2, 163-65 (1968).

- 2 - BERG W., FLEGEL H. -

E.E.G. Untersuchung mit Medazepam, einem neuen Benzodiazepin - Derivat. Arzneimitt. Forsch. 19, 5, 740 (1969).

- 3 - BERNSTEIN M.E., HUGUES F.W., AICHARDS A.B., FORNEY R.B. -

Evaluation of mental and moter performance with the anti-anxiety drug RO 5 - 45-56, Ethanol, and drug -Ethanol combination. Toxicol. Appl. Pharmacol. 10, 2, 386 (1967).

- 4 - CAYEZ F. -

Contribution à l'étude du diazepam dans le traitement de l'alcoolisme.

Thèse LILLE 1965.

- 5 - CLAUDE R., PILLEGAND B. -

Utilité des tranquillisants en gastro-entérologie : intérêt d'un nouveau psychotrope : le RO 5 - 45-56.

8e Congrès Inter-Gastro-entérologie. Prague - Tchécoslovaquie, juillet 1968.

- 6 - COIRAULT R., LABORIT H. -

Le Delirium Tremens.

Paris. Masson 1956.

- 7 - DROAL M. -

Contribution à l'étude du traitement du Delirium tremens alcoolique. Thèse NANTES 1962 : le chlórdiazépoxide.

- 8 - EVERETT G.M., RICHARDS R.K. -
J. Pharmacol.
Exp. Thor. 81, 402. (1944).
- 9 - FOUQUET P. -
Encyclopédie médico-chirurgicale psychiatrie.
février 1955. T. II.
- 10 - GALEANO MUNOZ J., DOKOV F. -
El. RO 5 45-56 en el tratamiento del alcoholismo cronico.
Dia Med. Uruguayo. 34, 411, 23-25 (1967).
- 11 - GUEGEN G. -
Contribution à l'étude d'un nouveau médicament, le RO 5 - 45-56.
Thèse Bordeaux n° 254 (1968).
- 12 - HEISE G.A., BOFF E. -
Psychopharmacologia.
(Berl.). 3, 264. (1962).
- 13 - HOFFMAN, OBRECHT. -
"Etude clinique du RO 5 45-56".
Fribourg in Busgau.
- 14 - KRAKOWSKI A.J. -
A new benzodiazepine for treatment of anxiety tension states.
Psychosomatics 8, 2, 73-78, (1967).
- 15 - LAWRENCE. -
A controlled study of alcohol withdrawal. Quarterly Journal of
studies on Alcohol.
Sup. 1 p. 117 (nov. 1961).
- 16 - LEUBE H. -
Erweiterung therapeutischer Möglichkeiten durch einen neuen Tran-
quilizer.
Arzneimittel. Forsch., 18, 12, 1.566-68. (1968).
- 17 - MADALENA J.C. -
Observacoes Clinicas preliminares com um novo derivado benzodiaze-
pinico o RO 5 45-56.
Folha Med. 55, 2, 221-27, (1967).
- 18 - MADALENA J.C. -
Ensayos clinicos con el RO 5 - 45-56, Estudio electro-encéfalografico-
del RO 5 - 45-56 (Nobrium).
5e congrès latino-américain de Psychiatrie et 8e congrès Colombien
de Psychiatrie, Bogota (1968).

19 - MARCHAND. -

Maladies mentales, études anatomo-biologiques.
Paris, A. Legrand 1939). (1939).

20 - RANDALL, L.O., SELITTO J.J. -

Arch. Int.
Pharmacodyn. 111, 409 (1957).

21 - RANDALL L.O., SCHALLEK W. HEISE G.A., KEITH E.F. et BAGDON R.E. -

J. Pharmacol. Exp. Ther.
129, 163, (1960).

22 - RANDALL L.O., SCHECKEL C.L. et BANZIGER R.F. -

Curr. Thor.
Res. 7, 590 (1965).

23 - RANDALL L.O., SCHALLEK N., BANZIGER R.F., SCHECKEL C., MOE R.A. -

Zur pharmakologie des neuen Psychopharmakons RO 5 45-56.
Arzneimittel. Forsch. 18, 12, 1.542-45. (1968).

24 - RIEDER J. RENTSCH. G. -

Metabolismus und Pharmakokinetik des neuen Psycho Pharmakons,
RO 5 - 45-56, beim Menschen. Arzneimittel.
Forsch. 18, 12, 1.545-56 (1968).

25 - ROSENFELD, Y. BIZZOCO. -

A controlled Study of Alcohol Withidrawal.
Quarterly. Journal of studies on Alcohol. - Sup. 1, p. 77 (nov. 1961).

26 - SAMPAROL B.A., AMARA J.W.F., MEYER L. -

Emploi du chlordiazepoxyde dans le delirium tremens et l'hallucinose
alcoolique.
O. Hospital Juillet 1962. 62, n° 1. 105-125.

27 - SCHALLEK W., LEWINSON T. et THOMAS J. -

Int.
J. Neuropharmacology. 6, 253. (1967).

28 - SCHALLEK W. et ZABRANSKY F. -

Arch. Int. - Pharmacodyn. 161, 126. (1966).

29 - SCHALLEK W., THOMAS J. KUELN A. et ZABRANSKY F. -

Int. J. - Neuropharmacology. 4, 317. (1965).

30 - SPIELGELBERG U., PETRILOWITSCH. N. et BETZ B. -

Arzneimittel - Forsch. 18, 12, 1.559 - 63 (1968).

31 - STERNBACH L.H., REEDER E. et ARCHER G.A. -

J. Org. Chem. 28, 2456 (1969).

32 - SWINYARD E.A., BROWN W.C. et GOODMAN L.S. -

J. Pharmacol. - Exp. Thér. 106, 319. (1952).

33 - TOMAN J.E.P., SWINYARD E.A., et GOODMAN L.S. -

J. Neurophysiol. 9, 231. (1940).

34 - TOSCANO. -

Utilisation de l'ANP 235. dans le traitement des divers syndromes
de l'alcoolisme chronique.

Le Scalpel, J. belge des Sciences Médicales. 43, 972 - (1962).

35 - ZBINDEN G. et RANDALL L.O. -

Advances. - Pharmacol. 5, 213. (1967).

